

22.10.2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年 1 0 月 3 0 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 3 7 1 0 8 0  
Application Number:  
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 3 - 3 7 1 0 8 0 ]

出 願 人            明 治 製 菓 株 式 会 社  
Applicant(s):

REC'D 09 DEC 2004

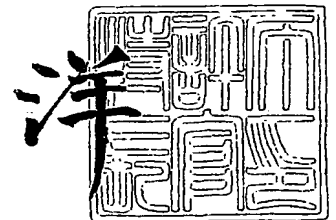
WIPO            PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 1 月 2 6 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 P03-0980  
【提出日】 平成15年10月30日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A23L 1/30  
C12P 19/00

【発明者】  
【住所又は居所】 埼玉県坂戸市千代田 5 - 3 - 1 明治製菓株式会社 ヘルス・バ  
イオ研究所内  
【氏名】 松本 均

【発明者】  
【住所又は居所】 埼玉県坂戸市千代田 5 - 3 - 1 明治製菓株式会社 ヘルス・バ  
イオ研究所内  
【氏名】 中村 裕子

【発明者】  
【住所又は居所】 埼玉県坂戸市千代田 5 - 3 - 1 明治製菓株式会社 ヘルス・バ  
イオ研究所内  
【氏名】 山岸 恵

【発明者】  
【住所又は居所】 埼玉県坂戸市千代田 5 - 3 - 1 明治製菓株式会社 ヘルス・バ  
イオ研究所内  
【氏名】 伊藤 恭子

【特許出願人】  
【識別番号】 000006091  
【氏名又は名称】 明治製菓株式会社

【代理人】  
【識別番号】 100091096  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 平木 祐輔

【選任した代理人】  
【識別番号】 100096183  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 石井 貞次

【選任した代理人】  
【識別番号】 100118773  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 藤田 節

【選任した代理人】  
【識別番号】 100111741  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 田中 夏夫

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 015244  
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 図面 1  
【物件名】 要約書 1

**【書類名】 特許請求の範囲****【請求項 1】**

ポリフェノールを含有してなるチロシナーゼ活性阻害剤。

**【請求項 2】**

ポリフェノールがアントシアンである請求項 1 記載のチロシナーゼ活性阻害剤。

**【請求項 3】**

アントシアンがデルフィニジンの配糖体及び／又はシアニジンの配糖体である請求項 2 記載のチロシナーゼ活性阻害剤。

**【請求項 4】**

ポリフェノールを含有してなる顔面血流改善剤。

**【請求項 5】**

ポリフェノールがアントシアンである請求項 4 記載の顔面血流改善剤。

**【請求項 6】**

アントシアンがデルフィニジンの配糖体及び／又はシアニジンの配糖体である請求項 5 記載の顔面血流改善剤。

**【請求項 7】**

ポリフェノールを含有してなる、チロシナーゼ活性阻害及び／又は顔面血流改善用医薬組成物。

**【請求項 8】**

ポリフェノールがアントシアンである請求項 7 記載の医薬組成物。

**【請求項 9】**

アントシアンがデルフィニジンの配糖体及び／又はシアニジンの配糖体である請求項 8 記載の医薬組成物。

**【請求項 10】**

ポリフェノールを含有してなる、チロシナーゼ活性阻害及び／又は顔面血流改善用食品組成物。

**【請求項 11】**

ポリフェノールがアントシアンである請求項 10 記載の食品組成物。

**【請求項 12】**

アントシアンがデルフィニジンの配糖体及び／又はシアニジンの配糖体である請求項 11 記載の食品組成物。

**【請求項 13】**

美肌剤である、請求項 7 記載の医薬組成物。

**【請求項 14】**

美肌剤である、請求項 10 記載の食品組成物。

**【請求項 15】**

皮膚のしみ、そばかす、くま及びくすみを改善する請求項 7 から 14 のいずれか 1 項に記載の組成物。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】チロシナーゼ活性阻害剤及び顔面血流改善剤

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明はチロシナーゼ阻害活性と顔面血流改善効果を同時に作用させることによる美肌方法と、ポリフェノール類又はアントシアン等を有効成分として含有するチロシナーゼ活性阻害剤、顔面血流改善剤、及びこれらの効果を併せ持つ医薬品組成物及び食品用組成物に関する。本発明の美肌方法及び組成物はチロシナーゼ活性阻害効果、顔面血流改善効果を併せ持ち、かつ安全性に優れたものである。

## 【背景技術】

## 【0002】

女性にとってシミ・ソバカス・くまは、シワ、たるみなどと並んで、美容上の大きな悩みの一つである。ところで、皮膚の色は4種類の色素（メラニン、酸化ヘモグロビン、還元ヘモグロビン、カロチン）と光散乱現象によって決定されている。なかでもメラニンは、ホルモンの異常分泌、紫外線や炎症性の刺激等により、表皮色素細胞内メラニン産生情報伝達経路が活性化し、メラニン産生主要酵素であるチロシナーゼの産生、活性発現が亢進した結果、メラニンが表皮に過剰に沈着し、しみ、そばかすが出現する。このようなしみ、そばかすを防ぐ手段として、メラニン産生主要酵素であるチロシナーゼの活性を阻害する物質が従来用いられ、現在までに、ビタミンC誘導体、プラセンタエキス、アルブチン、コウジ酸、エラグ酸、タンニン酸、甘草エキス、プラセンタエキスなどの多数のメラニン生成抑制剤が開発されている[Maeda, K: FRAGRANCE JOURNAL, 1997年9月号:10-18]（非特許文献1）。特開平5-201846号公報（特許文献1）にあるようにクランベリー等由来のカフェー酸配糖体を配合した美白料なども報告されているが、十分な効果が得られていないのが現状である。

## 【0003】

しかしながら、近年コウジ酸などは食品への使用が禁止されるなど食品領域では可食性の問題があり、ビタミンCなど極一部の物質が実用化されているに過ぎず、効果の面でも未だ満足できるものではない。

## 【0004】

一方、くまは顔面の血流不全が一因となっており、還元ヘモグロビン量の増加により青色又は黒色のくまが発生することが知られている。また、この顔面の血流不全はしみ・そばかすの一因にもなっている。しかし、血流改善効果を作用機作としたしみ・そばかすの改善作用を持つ物は、未だ見いだされていない。

## 【0005】

同様にくすみも顔面の血流の不全を原因とした還元ヘモグロビン量の増加による顔面の黒色化とチロシナーゼ活性が関与する黒色メラニンの生成によるふたつの要因が知られている。

## 【0006】

このような状況下、しみ・そばかす・くま・くすみなどの重要な作用点であるチロシナーゼの活性阻害剤と顔面の血流改善効果を有し、且つ安全性や味や食感、コストの観点からも満足のいく組成物が求められている。

## 【0007】

【特許文献1】特開平5-201846号公報

【非特許文献1】Maeda, K: FRAGRANCE JOURNAL, 1997年9月号:10-18

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0008】

上記のようにアスコルビン酸類、ハイドロキノン誘導体、コウジ酸類、プラセンタエキス等はチロシナーゼ活性阻害効果が弱く、安全性も十分とはいえなかったことから、近年、植物抽出液中に含有される各種の活性成分が注目されている。多くの植物に含有される

ポリフェノール類の抗酸化作用を始めとして、抗腫瘍作用等様々な作用が報告されている。しかし、チロシナーゼ活性阻害効果を有する植物抽出液はバラ科 (Rosaceae) バラ属 (Rosa) に含まれる植物として、従来金桜子、営実などが知られているが、チロシナーゼ活性阻害効果は満足できるものではなかった。もちろん、血流改善作用は見いだされていなかった。

#### 【0009】

一方、血流改善作用を持つ物質として、ビタミンE、キトサン、イチヨウ葉、サフラン抽出エキスなどがあげられるが、これらの物質はメラニン産生阻害を得ることは困難であった。本発明者らは上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、ポリフェノール類、特にアントシアン類にチロシナーゼ活性阻害効果及び顔面の血流改善効果を併せ持つことを見出し、本発明を完成するに至った。しかも、アントシアンによる顔面の血流改善効果は経口摂取15分以内に効果を発揮し、即効性を有するものであることが判明した。

#### 【0010】

本発明の目的は、チロシナーゼ阻害活性と顔面血流改善効果を有する組成物、あるいは当該組成物を含有する医薬品、食品を提供することである。本発明の目的はまた、当該組成物を含有する医薬品・食品を摂取することによる美肌方法を提供することである。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0011】

本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意研究を重ねた結果、ポリフェノール類中のアントシアン類にチロシナーゼ活性阻害効果と顔面血流改善効果の双方を有することを見だし、これを組成物あるいは食品・医薬品に配合して摂取することにより相乗的に効果を発揮することを見だし、本発明を完成させるに至った。

#### 【0012】

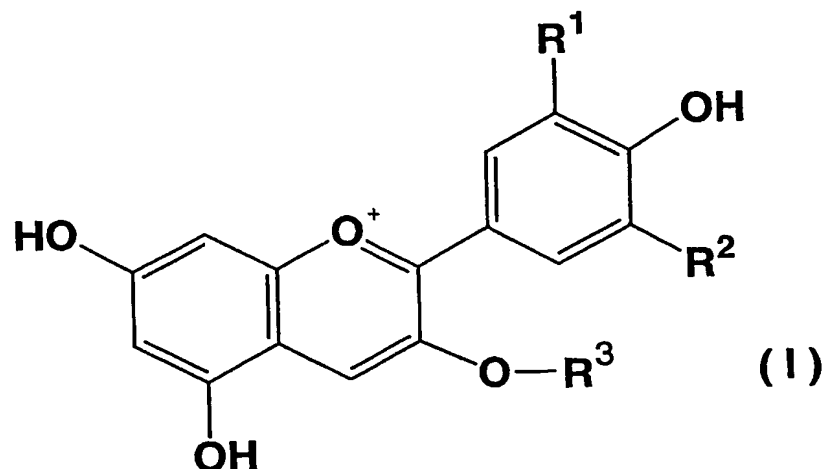
本発明の化合物は、ポリフェノール類である。ポリフェノール類とは、ベンゼン環に2個以上の水酸基が結合した物をいう。

#### 【0013】

本発明の化合物は好ましくはポリフェノールの一種であるアントシアンである。主に下記の構造式に示されるような骨格を含む化合物の総称をアントシアンと呼ぶが、アグリコンのみのものを特にアントシアニジン、配糖体として糖が結合したものを特にアントシアニンと呼ぶ。アントシアニジンには、下記のように側鎖によりデルフィニジン、シアニジン、マルビジン、ペラルゴニジン、ペオニジン、ペツニジンがある。例えば、グルコースが配糖体として結合しているものはアントシアニジングルコシドと呼ぶことも可能である。アントシアン、アントシアニン、アントシアニジンは全てポリフェノールである。

#### 【0014】

## 【化1】



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
Delphinidin	OH	OH
Cyanidin	OH	H
Malvidin	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
Pelargonidin	H	H
Peonidin	OCH <sub>3</sub>	H
Petunidin	OH	OCH <sub>3</sub>

[式中、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、同一又は異なって水素原子、水酸基又はメトキシ基を表し、R<sup>3</sup> は水素原子又はGlyを表し、Glyは、グルコース、ルチノース、アラビノース、ガラクトース、ソフォロースなどの糖類基を表す。]

## 【0015】

アントシアニン類は自然界に幅広く存在し、主に天然系色素として食品、あるいはその機能性から欧州では、医薬品、医薬部外品、化粧品などに幅広く使用されている。例えば特公昭59-53883号に記載されるような癬痕形成剤としての利用、あるいは、特開平3-81220号公報に記載されるようなブルーベリー由来のアントシアニンを用いた末梢血管の疾病治療について価値ある薬理的性質が見出されている。昨今日本国内でもアントシアニンの色素以外の利用法としてアントシアニンの機能性に注目が集まってきている。

## 【0016】

特に、このデルフィニジン-3-グルコシド（以下D3Gと約す）、デルフィニジン-3-ルチノシド（以下D3Rと約す）及びシアニジン-3-グルコシド（以下C3Gと約す）は、対照薬として比較されるコウジ酸、アルブチンなどと同等のチロシナーゼ阻害活性を有することを発明者らは見出し、美肌効果や関与する紅斑・黒斑などの治療及び予防に有効である。同時に、本発明のアントシアニン化合物は経口摂取すると15分以内に顔面の血流量を増大させる効果があることを同時に見出した。

## 【0017】

従って本発明は、ポリフェノール類、好ましくはアントシアニン類を含有することを特徴とするチロシナーゼ活性阻害剤、顔面血流改善剤、及びこれら有効成分を含有する組成物、及び該組成物を含有する医薬品、食品、及びこれらを摂取することによる美肌方法に関する。

## 【発明の効果】

## 【0018】

以上詳述したように、本発明によれば、優れたチロシナーゼ活性阻害効果及び顔面血流改善効果を併せ持ち、安全性の高い組成物、食品、医薬品、美肌方法が提供される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

以下、本発明について詳述する。本発明のチロシナーゼ活性阻害剤、顔面の血流改善剤及びこれら有効成分を含有する組成物、医薬品、食品は、ポリフェノール類、好ましくはアントシアン類を含むものであり、これらのアントシアンを含む組成物を医薬品あるいは食品に添加することにより、有用な美肌効果を発揮できる。

【0020】

本発明の阻害剤として用い得るアントシアンとして、紫サツマイモ、赤キャベツ、赤ゴメ、エルダーベリー、ブドウ果汁あるいは果皮、ブドウ果皮、紫トウモロコシ、赤ダイコン、シソ、赤米、カシス、カウベリー、グースベリー、クランベリー、サーモンベリー、スィムブルーベリー、ストロベリー、ダークスイートチェリー、チェリー、ハイビスカス、ハクルベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、プラム、ホワートルベリー、ボイセンベリー、マルベリー、紫イモ、紫ヤマイモ、ラズベリー、レッドカーラント、ローガンベリーなどアントシアンを多く含む物から抽出されるアントシアンを挙げることができる。例えば、発明者らが以前に出願した(W002/22847) デルフィニジン-3-グルコシド、デルフィニジン-3-ルチノシド及びシアニジン-3-グルコシドのように結晶化したアントシアニンであってよい。例えば本願発明者がすでに開示している(W001/01798) ように植物体などから抽出した化合物を用いることができる。アントシアンの原料が高いことから、この中でもベリー類から抽出されることが望ましい。また、例えば、本発明者らが開示している(W002/22847) デルフィニジン及びシアニジンの-3-グルコシド及びルチノシドのように結晶化したアントシアニンも望ましい。本発明で用いるアントシアニン及びその結晶は、W001/01798及びW002/22847の記載に従って得ることができる。本発明のアントシアンの一般式は上記の通りであり、アグリコン部分は、デルフィニジン、シアニジン、マルビジン、ペラルゴニジン、ペオニジン、ペツニジンのいずれのものも用い得るが、デルフィニジン又はシアニジンが望ましい。また、糖部分はグルコース、ルチノース、アラビノース、ガラクトース、ソフォロース等いずれも用いることができ、又は糖が結合しないものを用いることもできる。また、本発明者らが以前に出願しているアントシアンを含む食品用組成物(W001/01798)を本発明の組成物として用いることもできる。

【0021】

以前の研究において、この化合物が、非毒性であることが示され、経口摂取で血中及び皮膚中に存在することが示されるため、経口的に、非経口的に投与や摂取することができる。

【0022】

原料としては、上記に記載のような植物原料が望ましく、生果実、乾燥果実、果実破砕物、ピューレ、生果汁、濃縮果汁などを使用することが好ましい。また、アントシアンの製造法としては、上記原料を、膜濃縮あるいは抽出することが好ましい。膜濃縮を行う際は、事前に圧搾濾過が必要であり、その前に濾過物の粘性を低下させるためペクチン不活性化処理することが好ましい。抽出する場合は、水、1, 3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、ジグリセリン等の多価アルコール、エタノール、イソプロピルアルコール、プロピルアルコール等の低級アルコール、アセトン等の溶媒、それらの混合溶媒、好ましくは水、多価アルコール、低級アルコール、それらの混合溶媒、さらに好ましくは、温水、熱水等の水で抽出して得られる。該抽出物の形態としては、溶媒を含む抽出液、溶媒除去物等が挙げられる。しかし本発明では、アントシアンとして果汁の膜濃縮物を用いることが原料の製造が容易であり経済的であるので好ましい。アントシアンの濃度が高いほど加工が容易になるため望ましい。生果実、圧搾した果汁状態、あるいは乾燥果実の状態でもアントシアンとして使用することができるが、使用性、製剤化等の点から乾燥粉末あるいは溶媒抽出物として用いることが好ましい。本発明で用いるアントシアン濃縮物又は抽出物の精製程度としては、精製物中のアントシアンの含有量が高いも

のが望ましい。少なくとも1%以上、好ましくは5%以上のアントシアンを含むものが望ましい。アントシアンは皮膚に対する安全性が高く、かつ細胞毒性が低い特徴がある。このようにして得たアントシアン含有組成物は、安全性が高く、優れたチロシナーゼ活性阻害効果及び顔面血流改善効果を有する。

#### 【0023】

本発明のアントシアンを含有してなるチロシナーゼ活性阻害剤及び／又は顔面血流改善剤を含む組成物を医薬品として用いる場合は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中アントシアンが0.1~50重量%、好ましくはアントシアンが0.1~20重量%程度である。投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人1日当りアントシアンが1~1000mg、好ましくは1~200mgであり、これを1日1回又は数回に分けて投与する。

#### 【0024】

本発明の組成物は、メラニン産生主要酵素であるチロシナーゼ阻害活性を有するため、メラニンの産生を抑制し、皮膚にできるしみ、そばかすを予防又は軽減することができる。また、本発明の組成物は、血流を改善する作用を有するため、顔面の血流を改善し、血流不全により出現するくまやくすみを予防又は軽減することができる。

#### 【0025】

本発明の組成物以外に、従来効果を有することが知られている美白剤を併用すると、単独で配合するよりも美肌効果が相乗的に高まるので好ましい。併用する美白剤としては、例えば、アルブチン、エラグ酸、プラセンタエキス、ビタミンC及びその誘導体、ルシノール、グルタチオン、リノール酸、リノレン酸、乳酸、トラネキサム酸、ビフェニル化合物、パンテテイン-S-スルホン酸カルシウム、イオウ、油溶性甘草エキス（グラブリジン）、ラズベリーケトングルコシド、ウワウルシエキス、甘草エキス、アセロラエキス、アルモンドエキス、アロエエキス、イチヨウエキス、イブキトラノオエキス、エイジツエキス、オウゴンエキス、オウレンエキス、オトギリソウエキス、オドリコソウエキス、海藻エキス、カミツレエキス、カッコン（クズ）エキス、キハダエキス、クチナシエキス、クララ（クジン）エキス、クロレラエキス、黒砂糖抽出物、クワ（ソウハクヒ）エキス、ゲンチアナエキス、紅茶エキス、ゴバイシエキス、コムギエキス、コメ胚芽油、小麦胚芽エキス、コメヌカエキス、サイシンエキス、サンシンエキス、サンショウエキス、シソエキス、シャクヤクエキス、スイカズラエキス、セージエキス、センキュウエキス、ダイズエキス、チャエキス（葉又は実）、トウキエキス、トウキンセンカエキス、トウニンエキス、ドクダミエキス、ニンニクエキス、ハママリス抽出液、ビワエキス、ペニバナエキス、ボタンエキス、マツホドエキス、マロニエエキス、メリッサエキス、ヨクイニン（ハトムギ）エキス、ユキノシタエキス、ワレモコウ（ジュ）エキス、ヨモギエキス、火棘エキス、ハイビスカスエキスなどが挙げられる。この中で、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、アスコルビン酸パルミチン酸エステル、アスコルビン酸ジパルミチン酸エステル、アスコルビン酸クルコシド等のビタミンC及びその誘導体、乳酸、プラセンタエキス、油溶性甘草エキス、アロエエキス、スイカズラエキス、ハイビスカスエキス、ヨクイニンエキス、チャエキス、ユキノシタエキスが汎用性や安定性に富むことから好ましい。その中でも、特にビタミンC及びその誘導体、プラセンタエキスが好ましい。

#### 【0026】

本発明の組成物は、抗炎症剤を併用することによって、紫外線によるシミ、ソバカス、クすみ等の色素沈着を一層改善し、防止する効果が得られるので、抗炎症剤を併用することが好ましい。抗炎症剤としては、グリルリチン酸、グリチルレチン酸及びそれらの塩又はそれらのエステル、甘草エキス、ウコンエキス、オウゴンエキス、オオムギエキス、シャクヤクエキス、シラカバ樹液、モモの葉エキス、アラントイン、ε-アミノカプロン酸、インドメタシン、グアイアズレン、塩化リゾチーム、ヒドロコルチゾン、パンテノール及びその誘導体から選ばれる1種、2種以上である。

#### 【0027】

上記薬効成分としては、従来、医薬品、医薬部外品、化粧品、衛生材料、雑貨等で使用されているものであれば特に限定されるものではなく、それらの中でチロシナーゼ阻害効果や抗炎症効果を有するものは、本発明の他のチロシナーゼ阻害剤や抗炎症剤として使用できる。薬効成分の例としては、アシタバエキス、アボガドエキス、アマチャエキス、アルテアエキス、アルニカエキス、アンズエキス、ウイキョウエキス、エチナシ葉エキス、オウバクエキス、オランダカラシエキス、オレンジエキス、海水乾燥物、加水分解エラスチン、加水分解シルク、カモミラエキス、カロットエキス、カワラヨモギエキス、カルカデエキス、キウイエキス、キナエキス、キューカンバーエキス、グアノシン、クマザサエキス、クルミエキス、グレープフルーツエキス、クレマティスエキス、酵母エキス、ゴボウエキス、コンフリーエキス、コラーゲン、サイコエキス、サイタイ抽出液、サルビアエキス、サボンソウエキス、ササエキス、サンザシエキス、シイタケエキス、ジオウエキス、シコンエキス、シナノキエキス、シモツケソウエキス、ショウブ根エキス、シラカバエキス、スギナエキス、セイヨウキズタエキス、セイヨウサンザシエキス、セイヨウニワトコエキス、セイヨウノコギリソウエキス、セイヨウハッカエキス、ゼニアオイエキス、センブリエキス、タイソウエキス、タイムエキス、チョウジエキス、チガヤエキス、チンピエキス、トウヒエキス、トマトエキス、納豆エキス、ニンジンエキス、ノバラエキス、バクモンドウエキス、パセリエキス、蜂蜜、パリエタリアエキス、ヒキオコシエキス、ビサボロール、フキタンポポエキス、フキノトウエキス、ブクリョウエキス、ブッチャーブルームエキス、ブドウエキス、プロポリス、ヘチマエキス、ペパーミントエキス、ボダイジュエキス、ホップエキス、マツエキス、ミズバショウエキス、ムクロジエキス、ヤグルマギクエキス、ユーカリエキス、ユズエキス、ラベンダーエキス、リンゴエキス、レタスエキス、レモンエキス、レンゲソウエキス、ローズエキス、ローズマリーエキス、ローマカミツレエキス、ロイヤルゼリーエキス等を挙げることができる。

#### 【0028】

また、ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム等のムコ多糖類、デオキシリボ核酸、コラーゲン、エラスチン、キチン、キトサン、加水分解卵殻膜等の生体高分子；アミノ酸、尿素、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、ベタイン、ホエイ、トリメチルグリシン等の保湿成分；スフィンゴ脂質、セラミド、コレステロール、コレステロール誘導体、リン脂質等の油性成分；ビタミンA、B2、B6、D、K、ビオチン、ニコチン酸アミド等のビタミン類；ジイソプロピルアミンジクロロアセテート、4-アミノメチルシクロヘキサノカルボン酸等の活性成分；レチノール、レチノール誘導体等の創傷治癒剤；セファランチン、トウガラシチンキ、ヒノキチオール、ヨウ化ニンニクエキス、塩酸ピリドキシン、ニコチン酸、ニコチン酸誘導体、イソプロピルメチルフェノール、エストラジオール、エチニルエステラジオール、塩化カプロニウム、塩化ベンザルコニウム、塩酸ジフェンヒドラミン、タカナール、カンフル、サリチル酸、ノニル酸バニリルアミド、ノナン酸バニリルアミド、ピロクトンオラミン、ペンタデカン酸グリセリル、1-メントール、メントールのピロリドンカルボン酸塩、モノニトログアヤコール、レゾルシン、γ-アミノ酪酸、塩化ベンゼトニウム、塩酸メキシレチン、オーキシシン、女性ホルモン、カンタリスチンキ、シクロスポリン、ヒドロコルチゾン、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ハッカ油、鎮痛剤、抗菌性物質等も挙げられる。

#### 【0029】

本発明のチロシナーゼ阻害剤及び顔面血流改善剤を含有する組成物の食品素材としての利用は発明者らが以前に出願した物質である(W002/22847)デルフィニジン-3-グルコシド、デルフィニジン-3-ルチノシド及びシアニジン-3-グルコシド、又は、発明者らが以前に出願しているアントシアニンを含む食品用組成物及び飲食品(W001/01798)を用いることによって、シミ・そばかす・くすみ・くまなどを予防又は改善する機能性食品を製造することが可能である。本発明の組成物は、シミ・ソバカスの予防や改善に適した特定保健用食品の製造等に用いることができる。すなわち、本発明の組成物は、固体状食品、ゼリー状食品、液状食品、カプセル状食品など様々な形態の食品に添加することができる。ここで、固体状食品としては、パン生地；せんべい、ビスケット、クッキー等の焼き菓子用生

地；そば、うどん等の麺類；かまぼこ、ちくわ等の魚肉製品；ハム、ソーセージ等の畜肉製品；粉ミルクなどが挙げられる。また、ゼリー状食品としては、フルーツゼリー；コーヒゼリーなどが挙げられる。さらに、液状食品としては、茶；コーヒー；紅茶；発酵乳；乳酸菌飲料などが挙げられる。カプセル状食品としては、ハードカプセル、ソフトカプセルなどがあげられる。

#### 【0030】

本発明の組成物を、上記食品に添加する場合、添加量としては、食品全体に対して本発明の化合物の含有量が0.01から10重量%となるように配合することができる。効果が期待できる摂取量は年齢、体重、性別、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人1日当りアントシアンが1~1000mg、好ましくは10~200mgであり、これを1日1回又は数回に分けて摂取する。

#### 【0031】

また、本発明はチロシナーゼ阻害活性と顔面血流改善効果を同時に作用させることによる、美肌方法をも包含する。ここで、美肌とは、顔面のしみ、そばかす、くま、くすみを軽減又は予防することをいう。上記のアントシアンを含む医薬組成物又は食品組成物を顔面にしみ、そばかす、くま、くすみのいずれか1つ以上が出現している被験体に適用することにより本発明の美肌方法を行うことができる。

#### 【実施例】

#### 【0032】

[参考例1] アントシアンを含む組成物の調製

市販のカシス濃縮果汁3Kg（固形分当たりのアントシアン純度2.8%）を水で希釈し、Bx .10（固形分濃度10%）の濃度に調製した。この希釈果汁を濾紙で濾過して異物を除去した後、マイナス荷電型逆浸透膜 日東電工社製NTR-7410をセットした装置で膜分離を実施した。濃縮液が循環しなくなるまで分離を実施し、再度水を添加して希釈した後、再度分離を継続した。濃縮液が循環しなくなった段階で分離を終了した。濃縮液をスプレードライして粉末状のアントシアン高含有組成物を得た。本組成物のアントシアン純度は固形分当たり14.1%であった。

#### 【0033】

[参考例2] 結晶アントシアニンの調製

さらに本組成物から、アントシアニンを結晶として調製した。  
参考例1に記載の方法に準じて得られた粉末40g（アントシアニン各成分の内訳はD3G 12.5%D3R 47.9%C3G 4.1%, C3R 35.5%）をODSシリカゲルカラムを用い0.1%TFAを含む9%アセトニトリル水溶液で分画した。  
得られたD3G画分は1.51gとC3G画分0.98g、C3R画分162mg、D3R画分231mgであった。

#### 【0034】

この濃縮物を5%塩化水素/メタノール溶液で溶解後、5℃で24時間静置し結晶化を行い、結晶性D3G塩酸塩1.06gと結晶性C3G塩酸塩0.59g、結晶C3R塩酸塩58mg、結晶D3R塩酸塩88mgを調製した。

#### 【0035】

次に、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の技術的範囲はこれらの実施例によってなんら限定されるものでない。

#### 【0036】

[実施例1] チロシナーゼ活性阻害試験

被験物質は参考例1で調製した組成物と参考例2で調製した4種の結晶アントシアニンを用いた。

96ウェルプレートにマッシュルーム由来のチロシナーゼ（125U/ml、67mmol/Lリン酸緩衝液に溶解、シグマ社製）40 $\mu$ l、基質である3,4-ジハイドロキシフェニルアラニン（L-dopa、5mmol/L、67mmol/Lリン酸緩衝液に溶解、シグマ社製）120 $\mu$ l、阻害剤溶液40 $\mu$ lを加え、37℃で30分間放置した後、dopachrome生成量を490nmの吸光度で測定した。阻害活性は次の式から求められる阻害率で表した。

## 【0037】

阻害率 (%) =  $[(A-B)-(C-D)] / (A-B) \times 100$

A: 対照溶液の490nmにおける吸光度

B: 対照溶液blankの490nmにおける吸光度

C: アントシアニン溶液の490nmにおける吸光度

D: アントシアニン溶液blankの490nmにおける吸光度

## 【0038】

結果を表1に示す。阻害率が高いほどチロシナーゼ活性の阻害率が高いことが分かる。参考例1の組成物は、アルブチンよりもチロシナーゼ阻害活性が高いことがわかった。

## 【0039】

また参考例2の結晶アントシアニンは、L-システイン、コウジ酸、グルタチオンよりもチロシナーゼ阻害活性が高いことがわかった。

## 【0040】

## 【表1】

第1表

阻害剤	濃度 (mg/ml)	濃度 (mmol/L)	阻害率 (%)
カシスアントシアニン組成物 (参考例1)	2		64.8
アルブチン	2.7	10	10.4
D3G (参考例2)	0.102	0.2	67.5
D3R (参考例2)	0.135	0.2	70.1
C3G (参考例2)	0.099	0.2	45.0
コウジ酸	—	0.2	34.7
L-システイン	—	0.2	29.8
グルタチオン	—	0.2	13.2

## 【0041】

## 【実施例2】 顔面血流改善試験

被験物質は参考例1で調製した組成物を用いた。

顔面血流量はレーザードップラー血流計を用い、頬部にプローブを設置し測定した。被験者は25～38歳の男女6名とし、室温23±1℃、湿度45±5%の条件下で30分馴化後、摂取前の測定を行った。参考例1の組成物465mg、又は対照群として等熱量に相当するショ糖を摂取し、15、30、60分後の顔面皮膚血流量を測定した。

## 【0042】

結果を図1に示す。参考例1の組成物を摂取した場合、摂取15分後から頬部の血流量が増加し、即効性を持って顔面の血流量を改善したことがわかる。よって、参考例1の組成物を摂取することにより、くま・くすみ・しみなどが改善されることが期待できる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0043】

【図1】 本発明の組成物を投与した場合の血流量の変化を示す図である。

【書類名】図面  
【図 1】

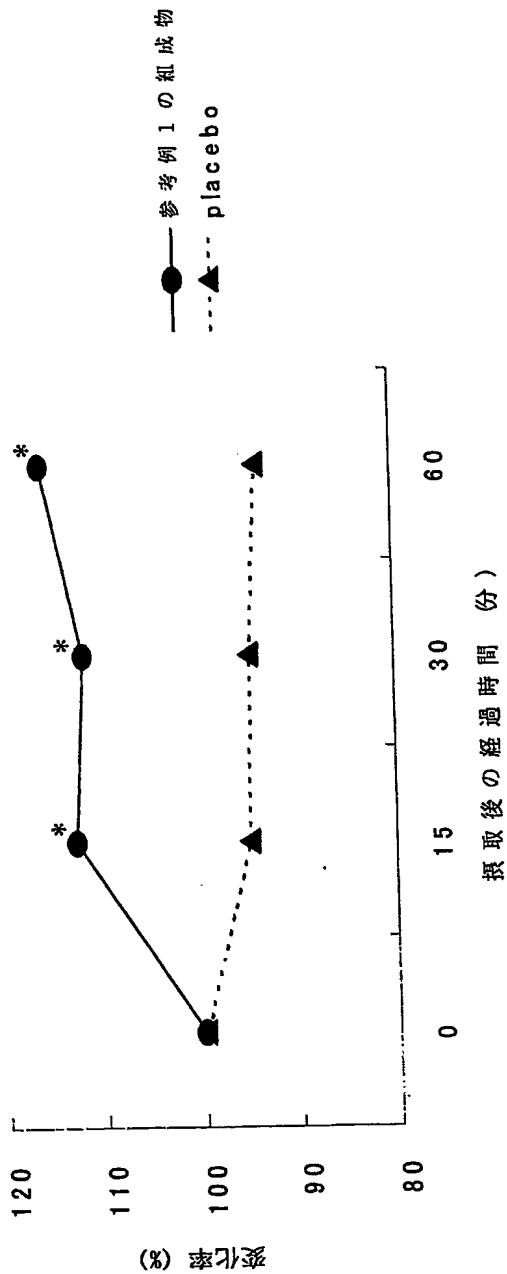


図 頬部の血流量の経時変化  
6名の平均値 ± SE \* :  $p < 0.05$  (paired t-test)

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 安全性に優れたチロシナーゼ活性阻害剤兼顔面血流改善剤並びにこれら有効成分を含有する医薬品、組成物、食品の提供、及びこれらを用いた美肌方法。

【解決手段】 チロシナーゼ活性阻害作用と顔面血流改善作用を併せ持つ医薬品あるいは食品を摂取することによる美肌方法を提供する。また、植物原料などから濃縮あるいは抽出してアントシアン等のポリフェノールを得、チロシナーゼ阻害活性と顔面血流改善効果を同時に有するため、これらを含む組成物を配合してなる医薬品、食品を提供する。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 3 7 1 0 8 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 6 0 9 1 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 3 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区京橋 2 丁目 4 番 1 6 号

氏 名

明治製菓株式会社